

糖尿病における肺感染症に関する臨床的ならびに実験的研究

—とくに肺結核症を中心として—

鈴木 富士夫

日大医学部第一内科教室 (指導 萩原忠文教授・細田仁講師)

受付 昭和 45 年 7 月 23 日

CLINICAL AND EXPERIMENTAL STUDIES ON LUNG INFECTION
IN DIABETES MELLITUS WITH SPECIAL REFERENCE
TO PULMONARY TUBERCULOSIS*

Fujio SUZUKI

(Received for publication July 23, 1970)

Various infectious diseases are often complicated with diabetes mellitus, and pulmonary tuberculosis, in particular, is frequently seen among diabetics. The relationship between these two diseases has been studied already from various viewpoints, yet there are many problems remained unsolved. The present investigation was made to explore the mechanism of reduced resistance to infections in diabetes mellitus by examining the humoral resistance, in particular, the bactericidal action of serum and the compliment titer.

Furthermore, pulmonary tuberculosis with diabetes mellitus was developed experimentally in rabbits to clarify the effect of diabetes on tuberculosis by examining patho-histological changes of tissue and changes in the number of tubercle bacilli in the tissue among animals with and without diabetes.

The following was subjected to the study: clinical cases.....pulmonary tuberculosis.....10, diabetes mellitus.....71, diabetes mellitus with pulmonary tuberculosis.....33, and healthy control.....10, altogether 124 cases; experimental group in rabbits.....pulmonary tuberculosis.....20, alloxan diabetes.....24, alloxan diabetes with pulmonary tuberculosis.....23, and normal rabbits.....20, altogether 87 rabbits.

The bactericidal activity of serum was determined according to Aizawa's method, and *Salmonella typhi* O₉₀₁ and *Bacillus anthracis* No. 119 were used as test strains for measuring the thermolabile and thermostable bactericidal activity, respectively. One drop of bacterial suspension was added to 1.0 ml of test serum. Immediately after adding bacilli suspension, the solution was mixed thoroughly, and 0.1 ml of the mixture was transferred into 9.9 ml of saline, and 1.0 ml of diluted sample was cultured on pour-plate with molten nutrient agar. The pour-plate was placed in an incubator at 37°C for 24 or 48 hours. For evaluating serum bactericidal activity, bacilli suspension kept in 37°C water bath for 3 hours was cultured by the above mentioned procedures. The serum bactericidal activity was determined by comparing the initial number of test organisms with the number of cells surviving after 3 hours' incubation.

Regarding experimental pulmonary tuberculosis, a tuberculous cavity was produced in normal and alloxan diabetic rabbits by administering BCG according to Yamamura's method

* From the 1st Department of Internal Medicine, Nihon University School of Medicine, Itabashi-ku, Tokyo 173 Japan.

modified by us. After injecting the secondary antigen into the lung, the animals were bled to death at 10, 20, 30, 40, 60 and 90 days. Tissue specimens were examined patho-histologically, and the number of tubercle bacilli in the tissue was counted by Kawamura's fluorescent staining method.

The results were summarized as follows :

1) The bactericidal action of serum in diabetes was apparently lower than that in normal human serum, but no significant difference was demonstrated according to age or blood sugar level. A marked reduction of the bactericidal action was seen in cases with glycogen degeneration in the liver and those with hyper γ -globulinemia.

2) The bactericidal action of serum in cases accompanying both diabetes and pulmonary tuberculosis was not different significantly from that in diabetics or pulmonary tuberculosis. The fact shows that the complication of pulmonary tuberculosis gives no influence on diabetes mellitus.

3) The bactericidal action and the complement titer in serum of alloxan diabetic rabbits were definitely lower than those in healthy untreated control. In the alloxan diabetic rabbits with pulmonary tuberculosis, the fall of the bactericidal action was more drastic as compared with the diabetic cases without complication of pulmonary tuberculosis.

4) Comparing pulmonary tuberculosis complicated with and without diabetes mellitus, the patho-histological findings of tuberculous lesions of the former were characterized as follows : poor granulation and fibroblast reaction, strongly exudative lesion with and infiltration of neutrophils, delayed cleansing of cavity wall, less fibrosis and less localizing trend of lesions ; in summary, more pronounced changes with retarded healing trend.

5) As to the tubercle bacilli in the pulmonary lesions of experimental tuberculosis with diabetes mellitus examined by fluorescent staining method, it was found that the declining trend of the organisms was delayed and the amount of bacilli in the inner surface of cavity was more abundant, but no difference was found in the morphology of the organisms between tuberculous cases with and without diabetes, as rod-shaped organisms comprized the majority of whole bacilli in both groups.

I. 緒 言

近年各種有力な抗生剤の応用によつて、糖尿病患者の感染症合併による死亡は減少し、糖尿病における感染症の意義は減じたかの印象がある。しかし臨床上その合併頻度は比較的高く、なおほぼ 1/3 程度に感染症の合併がみられたとする報告¹⁾もある。一般に感染症を合併した糖尿病は悪化しやすく、逆に、また糖尿病の悪化が感染症を誘発した進展せしめることも知られている。これらの本態については、すでに多くの検討があるが、なお不明の点が少なくない。とくに肺結核症は糖尿病に合併する感染症のうちでもその頻度が高く、両者の関係は古くから重要な課題で、各方面から追求されている。著者もまた糖尿病における感染に対する防御機構減弱のメカニズムの一端を解明すべく、重要な役割を演じている液性抵抗、ことに糖尿病の血清殺菌作用を中心として検索を加えた。また糖尿病合併肺結核症では非糖尿病合併の

場合と病理組織学的に差異があるか、また組織内結核菌の消長が果たしていかなる状態にあるかなどを実験的にも検討して、若干の知見を加えたと考える。

II. 研究 方法

1. 被検対象

Table 1 のように、臨床例と実験例(ウサギ)とを被検対象とした。臨床例は肺結核症 10 例、糖尿病 71 例、糖尿病肺結核症合併 33 例と対照の健常者 10 例計 124 例である。肺結核症の 10 例はいずれも NTA 分類では活動性で、病変の広りは中等度進展のものを選んだ。実験例は体重 2.5~3.0 kg の雄性成熟ウサギを用い、肺結核症 20 匹、アロキサン糖尿 24 匹、アロキサン糖尿合併肺結核症 23 匹と対照の無処置健常例 20 匹の計 87 匹である。

2. 実験方法

1) 血清殺菌作用と補体価の測定法

Table 1. Subject

(a) Clinical cases	
Normal	10
Pulmonary tuberculosis	10
Diabetes mellitus	71
Pulmonary tuberculosis with diabetes mellitus	33
Total	124
(b) Experimental cases (Rabbits)	
Control	20
Pulmonary tuberculosis	20
Alloxan diabetes	24
Pulmonary tuberculosis with alloxan diabetes	23
Total	87

血清殺菌作用の検索は相沢ら⁹⁾の方法に準拠し、被検菌には易熱性殺菌系の対象菌として *Salmonella typhi* O₉₀₁ を、また一部では耐熱性殺菌系の対象菌として *Bacillus anthracis* No. 119 を用いた。被検血清 1.0 ml に被検菌液 1 滴を滴加し、よく混和し、その 0.1 ml をとり 100 倍希釈として、その 1.0 ml をシャーレに入れ混合平板培養し、37°C 24~48 時間後の発育集落数を直後の菌数 a とし、この菌滴加被検液を 37°C に保持し、同様の操作を 3 時間後に行ない、直後の菌数と 3 時間作用後の菌数 b とを比較して殺菌作用を評価した。すなわち血清殺菌力は次式によって表現される。

$$\text{血清殺菌力 \%} = 100 \times (1 - b/a)$$

すなわち 3 時間作用後の生残菌数が 0 ならば、100% 殺菌を意味する。

また血清補体価の測定には Mayer の方法⁹⁾ を用いて 50% 溶血価 (C'H₅₀) で表現した。

2) 実験疾患作成法

(1) アロキサン糖尿ウサギの作成法

5% アロキサン水溶液を調製し、その 180~200 mg/kg を耳静脈より注入し、20 日後に空腹時血糖値の 300 mg/dl 以上 (Somogy 氏法) のもののみを実験に供した。

(2) 実験肺結核症の作成法

山村氏法⁴⁾ に準ずる BCG による当教室法⁵⁾ で、健常ウサギならびにアロキサン糖尿ウサギにそれぞれ実験肺結核症空洞を作成した。

(3) 病理組織学的観察

2 次抗原注入後 10, 20, 30, 40, 50, 60 および 90 日の各時期ごとに、股動脈より脱血死せしめ、10% ホルマリン溶液で固定し、型のごとくパラフィン包埋後薄切し、Hematoxylin Eosin 重染色、Elastica Van Gieson 染色法で組織標本を作成して観察した。

(4) 組織内結核菌の染色法

組織内結核菌の検索は、教室川村⁶⁾の方法に準じ、蛍光染色法 (Table 2) と Ziehl 抗酸性染色とで対比し、

Table 2. Fluorescent-staining Method of Tubercle Bacilli in Lesions

- 1) Stain with 0.1% auramin O dissolved in 5% phenol for 30~40 minutes
- 2) Wash in water
- 3) Place in 3% HCl alcohol
- 4) Wash in water
- 5) Stain with hematoxylin for 3~4 minutes
- 6) Wash in water
- 7) Dry satisfactorily and mount with liquid paraffine with cover glass

蛍光顕微鏡は Carlzeiss を用いた。このさい、1 視野 (130 倍) に多数の菌を検出した場合を (卅)、全視野に数コの場合を (+) とし、その中間を (++) とした。また菌数がきわめて少なく、輝度が劣り、顆粒状を呈して判別困難な場合には流動パラフィンによる油浸下 (400~900 倍) で確認する方法をとったが、全視野に顆粒状菌が 1~3 コの場合は一応 (±) とした。

III. 研究成績

1. 臨床例における血清殺菌作用について

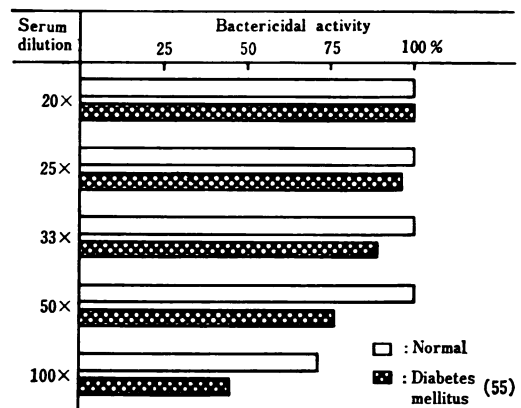
(1) 健常者

健常成人の *Salmonella typhi* O₉₀₁ に対する血清殺菌作用は、Fig. 1 のように血清希釈 20~50 倍までは完全殺菌を示し、血清希釈 100 倍ではじめて生残菌数が認められた。なお健常者 10 例の 100 倍希釈血清の殺菌作用は 100% を示すものもあるが、50% 以下のものはなく、その平均値は 72% であった。

(2) 糖尿病

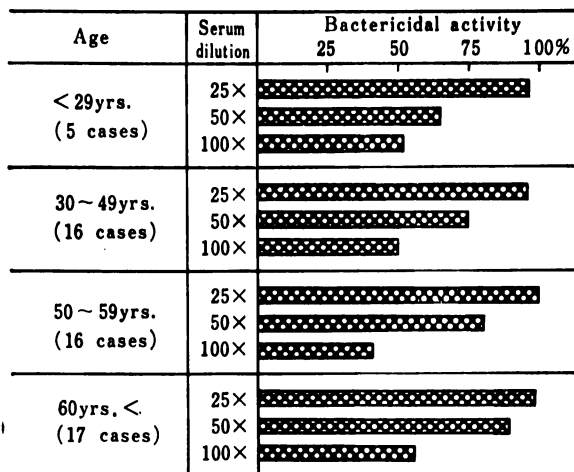
Fig. 1 のように健常者では血清希釈 50 倍までは完全殺菌を示したが、糖尿病患者は血清希釈 33 倍以下では明らかに血清殺菌作用の低下例がみられた。糖尿病患者 55 例中 15 例 (37%) に血清希釈 50 倍で生残菌数が認

Fig. 1. Comparison of Bactericidal Activity of Serum in Normal and Diabetes Mellitus



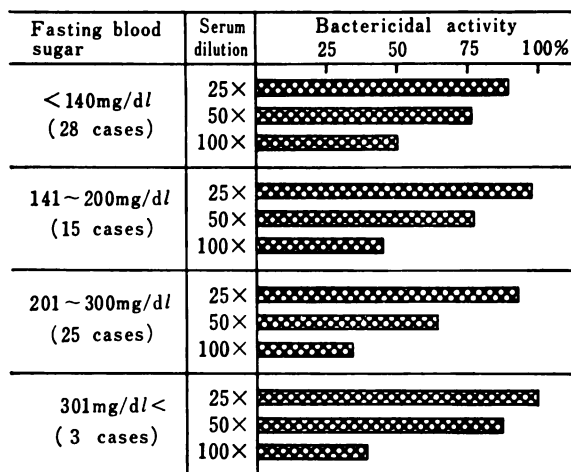
Test strain: *Salmonella typhi* O₉₀₁

Fig. 2. Relationship between Bactericidal Activity of Serum and Ages (54 cases)



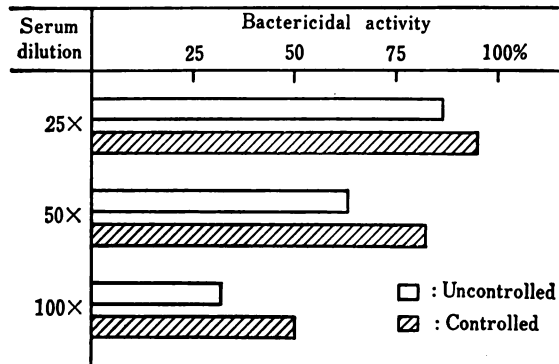
Test strain: Salmonella typhi O₉,₁

Fig. 3. Relationship between Bactericidal Activity of Serum and Fasting Blood Sugar in Diabetes Mellitus (71 cases)



Test strain: Salmonella typhi O₉,₁

Fig. 4. Comparison of Bactericidal Activity of Serum Uncontrolled and Controlled Diabetes Mellitus (16 cases)



Test strain: Salmonella typhi O₉,₁

められ、100倍希釈の血清殺菌作用の平均は45%で健常者に比し、かなりの低下が認められた。

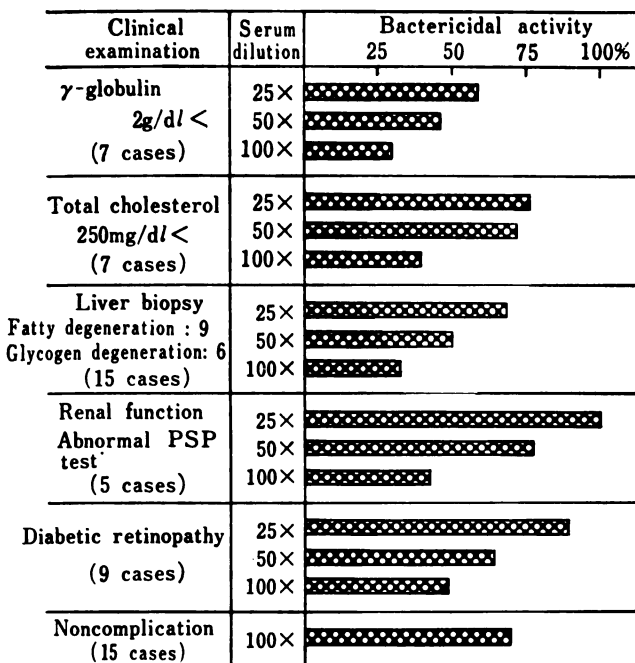
(i) 年齢との関係——被検糖尿病 54 例を 29 歳以下 (5 例), 30~49 歳 (16 例), 50~59 歳 (16 例) および 60 歳以上 (17 例) の 4 群に分けて、血清殺菌作用と年齢との関係を比較した。その結果は Fig. 2 のように、年齢差は明らかではなかつたが、概して 60 歳以上の群で血清殺菌作用が健常者に近い値を示すものが比較的多かつた。また 29 歳以下の群は症例が少なく、十分な比較はできないが、被検 5 例中 2 例の若年型の糖尿病では著しい低下が認められ、他の 3 例では健常者との間にほとんど差異をみなかつた。なお健常者では年齢による血清殺菌作用の差異は著しくはなかつた。

(ii) 血糖値との関係——未治療および治療中の糖尿病患者 71 例を早朝空腹時血糖値の多寡と血清殺菌作用との関係を検討した。すなわち 140 mg/dl 以下 (28 例), 141~200 mg/dl (15 例), 201~300 mg/dl (25 例) および 301 mg/dl 以上 (3 例) の 4 群で比較した結果は、Fig. 3 のごとくで、血糖値の低い群に殺菌作用の良好なものが多く、血糖値の上昇に伴って低下する傾向がみられたが、各群間で大きな差異はみられなかつた。

(iii) 治療との関係——未治療の糖尿病患者 16 例について、治療前の高血糖値 (平均 250 mg/dl) を示している時期と control 後の血清殺菌作用を比較した結果は Fig. 4 のごとくである。すなわち加療で血糖値が低下 (平均 118 mg/dl) したさいに血清殺菌作用の明らかな上昇をみたものは 8 例 (50%)、とくに変化のないものは 7 例 (44%) で、逆に低下したものが 1 例みられた。しかし 16 例の平均値では control 後に血清殺菌作用の上昇がみられた。

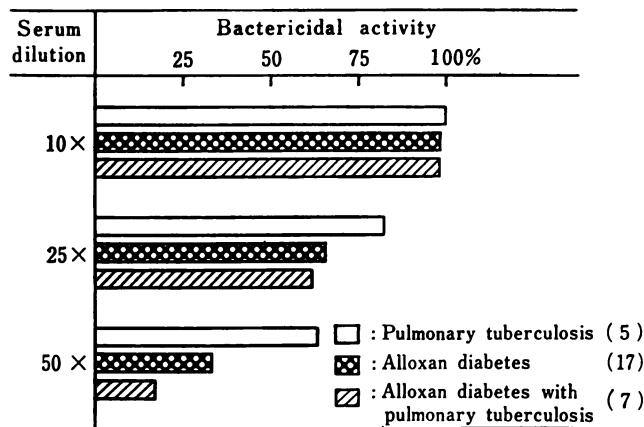
(iv) 臨床検査諸事項との関係——次に臨床検査諸事項との関係を検討した結果は Fig. 4 に要約したとおりである。合併症のない 15 例の血清殺菌作用は、健常者とはほとんど差異はなかつたが、肝生検で脂肪変性、グリコーゲン変性を確認した症例および血清蛋白分画で高 γ グロブリン血症 (2g/dl 以上) を示した症例で低下が認められ、とくにグリコーゲン変性を示した症例は若年型の糖尿病が多く、血清殺菌作用の低下が著明であつた。しかし糖尿病性網膜症、高脂血症および腎機能低下例などの血管性の変化を示した症例では、血清殺菌作用に著明

Fig. 5. Relationship between Bactericidal Activity of Serum and Clinical Examinations in Diabetes Mellitus (58 cases)



Test strain : Salmonella typhi O₉₀₁

Fig. 6. Comparison of Bactericidal Activity of Serum in Diabetes Mellitus, Pulmonary Tuberculosis and Diabetes Mellitus with Pulmonary Tuberculosis



Test strain : Salmonella typhi O₉₀₁

な低下はみられなかつた。

(3) 肺結核症

肺結核症の血清殺菌作用の測定には、すでに使用中の抗結核剤の投与を5日間中止したのちに採血した。Fig. 6のように被検肺結核症10例では、健常者より低下を示したが、糖尿病のみのそれとはほとんど差異がなかつた。

(4) 糖尿病と肺結核症合併例

糖尿病肺結核症合併例33例で測定したが、血清殺菌

作用は Fig. 6のように、肺結核症のみの例および糖尿病のみの例との間に平均的には差はなかつた。しかし肺結核症と糖尿病合併例の個々の例では、血清殺菌作用の著明な低下例とほとんど低下のないものがあり、低下例では概して結核病巣の高度進展例が比較的によくみられた。

2. 実験例(ウサギ)での諸検討

1) 血清殺菌作用と補体価について

無処置健常ウサギ15匹の Salmonella typhi O₉₀₁ に対する血清殺菌作用は Fig. 7のごとくで、25倍血清希釈までは完全殺菌を示し、50倍血清希釈での血清殺菌作用の平均値は74%であつた。また無処置健常の対照ウサギ19匹の血清補体価の平均は23.0u/mlであつた。さらに被検菌種の相違による血清殺菌作用の変化を健常ウサギ4匹について、各種菌株の完全殺菌に要する血清の最高希釈濃度で比較した。Table 3のように、易熱性殺菌系として Salmonella typhi O₉₀₁, Escherichia coli stoke W. および耐熱性殺菌系として Bacillus subtilis PCI-219 は血清希釈32~64倍で、Bacillus anthracis No. 119 は血清希釈8~16倍で完全殺菌作用を示したが Staphylococcus aureus 209-P は血清希釈4倍でなお生残菌数を認め、完全殺菌を示すにはいたらなかつた。

(2) アロキサン糖尿

無処置健常ウサギの血清希釈25倍では完全殺菌を示したのに対して、アロキサン糖尿ウサギの血清殺菌作用は67%で、血清希釈50倍では32%と健常例に比し、明らかな低下を認めた。また各種菌株の完全殺菌に要する血清の最高希釈濃度でもアロキサン糖尿ウサギ(3匹)では、Table 3のようにすべての菌株で血清殺菌作用の低下が認められ、血清補体価も11匹の平均が13.2u/mlのように明らかな低下を認めた。

(7) (3) 肺結核症

2次抗原肺内注入後20日目の肺結核症5匹

Table 3. Maximum Dilution of Serum Required for Complete Bactericidal Activity Against Various Bacterial Strains (Rabbits)

Test strain	Serum dilution	
	Normal (4)	Diabetes (3)
Salmonella typhi O ₉₀₁	32~64	32
Escherichia coli Stoke W	32~64	32
Bacillus anthracis No. 119	8~16	4
Bacillus subtilis PCI 219	32~64	8
Staphylococcus aureus 209-P	4>	2>

Fig. 7. Bactericidal Activity of Serum and Serum Complement Titer in Alloxan Diabetic Rabbits

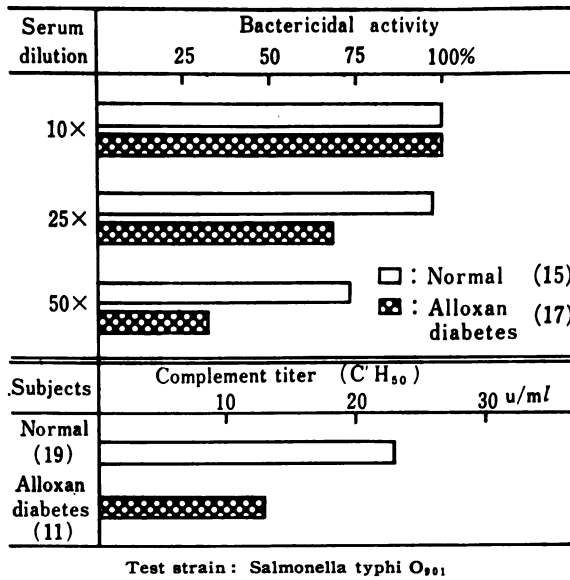


Fig. 8. Comparison of Bactericidal Activity of Serum and Pulmonary Tuberculosis Rabbits with or without Alloxan Diabetes

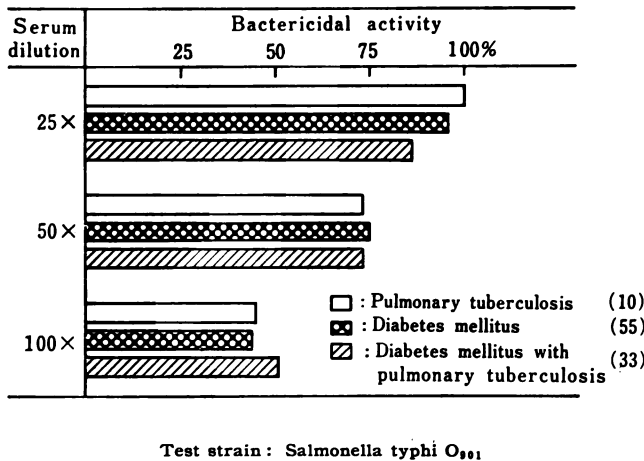
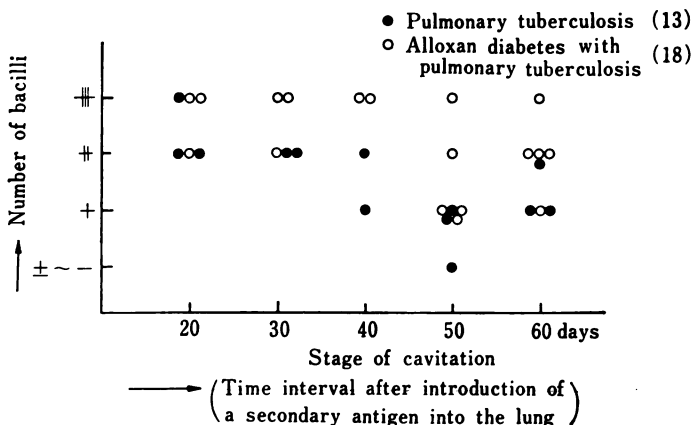


Fig. 9. Comparison of Number of Bacilli in Cavitory Wall of Pulmonary Tuberculosis with or without Alloxan Diabetes in Rabbits



の血清殺菌作用は、血清希釈 25 倍では 86%、50 倍で 64% で、健常群とほとんど差異を認めなかつたが、Fig. 8 のようにアロキサン糖尿に比較して、血清殺菌作用は良好であつた。

(4) アロキサン糖尿と肺結核症併発例

アロキサン糖尿作成後に肺結核症を作成した糖尿病肺結核症併発例 7 匹の 2 次抗原肺内注入後 20 日目の血清殺菌作用は、血清希釈 25 倍では 65% で、肺結核症を合併しないアロキサン糖尿ウサギとほとんど差異をみなかつたが、血清希釈 50 倍では 18% で、アロキサン糖尿および肺結核症より相当の低下がみられた。

2) 病理組織学的観察

実験肺結核病巣は感作後 7~10 日前後より滲出性病変の消退傾向とともに、周辺部から組織球性細胞反応を主とする肉芽組織の形成が出現する (Photograph No. 10)。その後 15~20 日前後で巣中心部の著明な凝固壊死塊の出現、軟化融解、洞化が認められる。該空洞の壊死物質中には多量の菌塊を認め、それを取り囲んで類上皮細胞反応を主とする厚い特異的肉芽組織、その外層には比較的厚い非特異的の被膜の形成が漸次増強する (Photograph No. 12, 14)。40 日前後では空洞内面の多量の壊死物質中におずかながら石灰沈着もみられ、清浄化傾向が出現する。同時に肉芽組織の外周より内面に向かつて漸次線維化傾向が出現する (Photograph No. 16)。60~70 日以降では空洞壁内面から明らかに浄化傾向を示し、かつ残存する壊死物質中には著明な石灰沈着が出現する。洞壁の類上皮細胞層も漸次非薄化および萎縮傾向と外層の非特異的の被膜の著明な線維化傾向が出現し、この線維化巣は硝子化への傾向が著しい (Photograph No. 18, 20)。

以上の経過に比し、糖尿病合併群では、10 日前後までは著明な差異はないが (Photograph No. 11)、20 日前後の洞化時期では類上皮細胞の形成が不十分で、かつ、滲出性変化もやや強い傾向を示し (Photograph No. 13, 15)、40 日前後でも明らかに定型的類上皮細胞反応を示す。特異的肉芽組織の形成は不十分で、病巣中心部ではなお好中球反応は比較的著明で、周辺部でも剥離性肺炎像を伴う滲出性傾向が残存し、線維化傾向も比較的少ない (Photograph No. 17)。50~60 日群では上述の諸変化のほか、しばしば混合感染を併発する例もみられた (Photograph No. 19, 21)。70~90 日前後では空洞内面は比較的浄化傾向と、わずかながら石灰化像が出現する。特異的肉芽組織の形成は

全経過を通じて少なく、むしろ非薄な非特異的被膜が空洞内面に直接する様相を呈し、被膜自体も比較的粗澁である。糖尿病の主病巣周辺部では長期間にわたつて、滲出性変化の残存および病巣の限局化傾向の弱い点などがみられた。

3) 組織内結核菌について

(1) 糖尿病合併例と非合併例の空洞の経過と結核菌の消長

糖尿病合併および非合併例の空洞の経過は前述のごとくである。蛍光染色法による肺結核病巣の組織内結核菌は Fig. 9 のように、2 次抗原肺内注入後 20 日より 30 日までは糖尿病合併、非合併両群ともに菌の消失傾向を示さなかつたが、40 日以降では糖尿病非合併群に菌の消失傾向が出現しはじめ、50 日以降では糖尿病非合併群は合併群に比して、菌の消失傾向が強かつた。

(2) 糖尿病合併例と非合併例の空洞壁の菌量と菌型態

糖尿病合併例 18 匹、非合併例 13 匹の空洞壁の菌量は Fig. 9 のごとく、結核菌は全例に陽性で、糖尿病合併、非合併例ともに菌の存在は軟化層に多く (Photograph No. 1, 8)、空洞形成後では空洞の表層にも多量に認められ、その傾向は糖尿病合併群に著しかつた (Photograph No. 2, 3, 5)。また菌型は糖尿病合併、非合併例ともに桿状菌が主体で、菌型態に差異はみられず、糖尿病非合併群の菌量は空洞生成経過とともに減少する傾向を示した (Photograph No. 9)。

IV. 総括ならびに考案

生体の感染防御機構としては、食菌細胞による食菌作用、また体液、とくに血清による殺菌ないし溶菌などがある。とくに糖尿病患者の感染に対する抵抗性の減弱については、インスリンの欠乏や内分泌機構の不均衡、あるいは全身ならびに組織の栄養障害による代謝異常が細菌の感染を容易にすると同時に、その増殖を促進しうるとされている。すなわち糖尿病ではその過血糖が病原体に好条件を与えると考えられた⁷⁾が、一方 Handmann⁸⁾はこれを否定している。Pillsburg⁹⁾および Mosenthal¹⁰⁾は組織よりの糖分と水分との消失による脱水状態、アチドーシスが生じ、その結果抵抗性が減弱するとした。しかし Richardson¹¹⁾はこの点について、むしろ過血糖より細胞の栄養状態が重要であるとしている。また鳥羽¹²⁾は糖尿病例で、さらに Wertmann¹³⁾はマウスの実験糖尿病で、いずれも白血球の食菌能の低下を報告している。糖尿病と結核菌との関係について、本間¹⁴⁾は糖尿病例で、また佐藤¹⁵⁾はウサギのアロキサン糖尿で、全血内結核菌増殖阻止作用の低下を認めている。さらに佐藤¹⁵⁾はウサギのアロキサン糖尿で血清総合抗菌力は健常対照と差異はなかつたが、抗結核剤の投与がな

ければ、血清抗菌力にも差異が予想されるとしている。また糖尿病では抗体および補体の産生が不良であるとする報告¹⁶⁾も少なくない。

これらに関連して著者も、糖尿病における体液性の感染防御機構の一端を究明する目的で、糖尿病の血清殺菌作用を検索した。すなわち糖尿病患者の Complement dependent bactericidal system の対象菌の一種として、最も感受性の強い *Salmonella typhi* O₉₀₁ に対する血清殺菌作用を検討した。その結果健常者に比し、糖尿病では血清殺菌作用のかなりの低下例がみられた。このような症例では、高アグロブリン血症、肝グリコーゲン変性を示すものが多く、また血糖値の不安定な若年型の糖尿病例が多くみられた。しかも糖尿病の加療で過血糖状態が改善されると、血清殺菌作用が上昇することなどを知りえた。これらの諸事実はやはり糖尿病における代謝障害が感染に対する抵抗力を減弱せしめることを類推させるものと考えたい。この点を裏証すべく、アロキサン糖尿ウサギを用いて、アロキサン糖尿の作成前後における血清殺菌作用と補体価とを比較測定したが、臨床例と同様に、作成後において両者の明瞭な低下が認められた。かつ肺結核症合併の実験糖尿病では、血清殺菌作用の低下はさらに著明であることを知りえた。しかし著者の成績によると、臨床例では糖尿病の肺結核合併例と非合併例の両群間に血清殺菌作用上の差異は認められなかつた。その理由については断定しがたいが、抗結核剤の使用などがあるいは一因かとも考えられる。

インスリンの発見や抗結核剤の出現によつて、糖尿病と肺結核症の合併例は欧米では著減しているが、本邦ではその様相が異なっている。すなわち 1950 年以後の肺結核症合併糖尿病例の糖尿病患者全体に対する比率は、欧米の 2~9%¹⁾ に対して、本邦では 11~29%¹⁾ とされ、かなり高率である。糖尿病に肺結核症が合併すると、肺病変は滲出性となり、急激に増悪し、病巣はしばしば壊死崩解し、空洞を形成しやすい傾向が指摘されている。Root¹⁷⁾ は両者合併 245 例中軽症は 10 例のみで、乾酪巣を 60% に、Golden¹⁸⁾ は 106 例の合併例のうち、有空洞例を 74% にそれぞれ認めている。三上¹⁹⁾ は 34 例中学研分類 B, A 型がそれぞれ 14 例、9 例の順でもつとも多く、北本²⁰⁾ も 29 例中 B 型が 22 例で、過半数を占めていたとしている。Scott²¹⁾ は両者合併 57 例のうち非化療群の死亡率は 51.7%、化療群のそれは 14.3%、三上¹⁹⁾ はそれぞれ 46.5% および 8.8% と報告している。また空腹時血糖値と肺結核症の発病ないし悪化との関係について、北本²⁰⁾ は空腹時および最高血糖値ともにその値の上昇につれ、発病悪化の頻度も漸増する傾向を認め、とくに最高血糖値が密接な関係を有するとしている。これらに関して、Cruickshank²²⁾、儀間²³⁾あるいは佐藤¹⁵⁾は実験的に検討を加えている。すなわち

Cruickshankはアロキサン糖尿ウサギで牛型結核菌感染後の臓器変化をより強く、儀間も牛型結核菌感染実験でその2~4週間後の糖尿病合併群では肺、肝、脾に明らかな結核結節の形成をみたが、アロキサン無処置群ではほとんど病変を認めえなかつたとしている。しかし佐藤¹⁶⁾は牛型結核菌2mgの接種では、4週間後両群ともに肺には多数の結核結節が認められ、病変は著明で、両群間に差異をみていない。著者の実験は牛型結核菌10mgを経皮的に肺内に注入したが、接種20日前後では糖尿病群の肺の結核病巣は、肉芽組織の形成が対照群に比較して、一般的に不十分で、線維芽細胞反応も比較的少なく、強度の好中球の浸潤を伴う滲出性病変が著しく、かつ広範囲に認められた。さらに、その後も空洞の浄化機転は遅延し、長期間にわたって好中球反応が遺残し、線維化傾向は少なく、病巣内石灰化巣の出現時期もおくれ、また病巣の限局化傾向も弱いことなどを知りえた。しかも線維化を治癒機転の1つと考えれば、糖尿病群では線維化傾向の出現が遅れ、かつ弱く、完全な治癒にいたる傾向を示さなかつた。治癒の遅延については、岡本²⁴⁾もアロキサン糖尿ウサギでこれを認めている。

結核病巣の発病、進展、治癒あるいは悪化の各機転とつて、組織内結核菌の消長はもつとも重要な因子で、この点の観察はやはり不可欠といえる。儀間²⁵⁾はアロキサン糖尿ウサギに、中村²⁶⁾はアロキサン糖尿マウスに牛型結核菌を接種して、各臓器の定量培養を行ない、儀間が無処置対照群との間にほとんど差異がみられなかつたとしているのに対し、糖尿病群では明らかに発生集落数が多かつたとしている。著者は教室の川村⁴⁾と同様に矢崎²⁷⁾変法による蛍光染色法で組織内結核菌を観察した。糖尿病合併群の肺結核病巣の組織内結核菌は、対照群に比較して、菌の消失時期は遅延し、菌量の減少傾向も顕著ではなく、明らかに差異を認めた。

以上の諸成績は、糖尿病による生体の抵抗性減弱の一端を示すもので、とくに肺結核症との合併時の様相をうかがわしめた。すなわち糖尿病では肺結核症を併発しやすく、かつ、これにある程度の悪影響を及ぼすことを類推しえたものといえる。

V. 結 論

糖尿病における抵抗性減弱を液性抵抗、とくに血清の殺菌作用と補体価について検討し、あわせて糖尿病の肺結核症に及ぼす影響を実験的に観察して、次の結果を得た。

1. 糖尿病患者の血清殺菌作用は、健常者より明らかに低下するが、年齢および血糖値による差異はほとんどみられない。なお肝にグリーゲン変性を認めた症例あるいは高 α グロブリン血症例では血清殺菌作用の低下が著明であつた。

2. 糖尿病肺結核症合併例の血清殺菌作用は、糖尿病あるいは肺結核症の単独のそれらに比較して、差異は認められず、この点では肺結核症の合併が糖尿病に影響を及ぼすと思われる変化はとくに認められなかつた。

3. アロキサン糖尿ウサギの血清殺菌作用および補体価は、無処置の健常対照群に比較して、明らかに低下し、肺結核症合併アロキサン糖尿ウサギの血清殺菌作用は、肺結核症非合併例に比して、その低下は一そう著明であつた。

4. 実験糖尿病合併肺結核症における肺結核病巣の病理組織学的変化は、糖尿病非合併例に比して、肉芽組織の形成あるいは線維芽細胞反応が比較的少なく、好中球の浸潤を伴う滲出性病変が著しく、浄化空洞形成の遅延、線維化傾向の減少、病巣限局化の減退傾向などがあり、病変は一般に強く、治癒の遅延傾向が認められた。

5. 蛍光染色法による実験糖尿病合併肺結核症における結核病巣の組織内結核菌の消長は、糖尿病非合併群に比して、菌の消失時期に遅延がみられ、菌量も増加傾向を示したが、菌型は両群ともに桿状菌が主体で、菌型上の差異は認められなかつた。

最後にご指導、ご校閲を受けた恩師萩原忠文教授に深く感謝する。直接指導を受けた細田仁講師ならびにご援助を受けた教室の児玉允雄講師、上田真太郎、川村章夫、高橋正年の3博士、また細菌学の面でご教示を受けた当学細菌学教室相沢憲教授、石橋昭講師に深謝し、あわせて総合研究所河野和幸技師にお礼申しあげる。

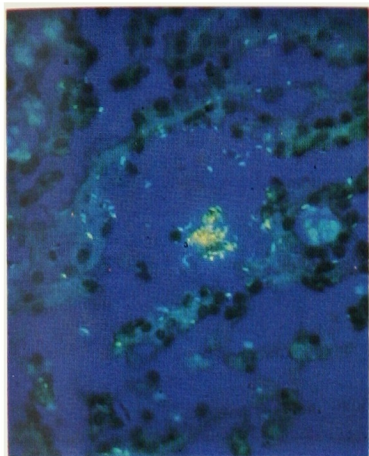
本論文の要旨は第44回日本結核病学会総会(1969)および第11回日本糖尿病学会総会(1968)で発表した。

文 献

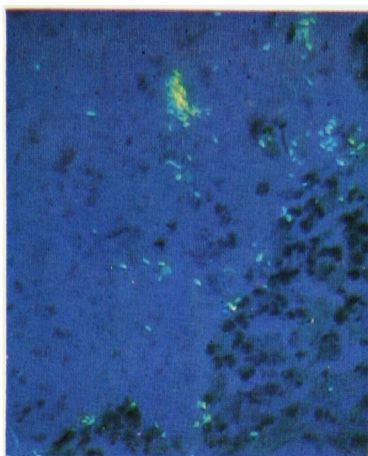
- 1) 萩原忠文 他: 日大医誌, 26: 593, 昭 42.
- 2) 相沢憲 他: 日本衛生誌, 6: 115, 昭 26.
- 3) Mayer, M. M., Osler, A. G. and Heidelberger, M.: J. Exp. Med., 84: 535, 1946.
- 4) 山村雄一 他: 結核のアレルギー, 医学書院, 東京, 昭 31.
- 5) 北野和郎: 結核, 38: 576, 昭 38.
- 6) Kawamura, A.: Nihon Univ. J. Med., 8: 35, 1966.
- 7) Kestermann, E. and Knolle, A.: Deutsch. Arch. f. Klin. Med., 176: 64, 1933.
- 8) Handmann, E.: Deutsch. Arch. f. Klin. Med., 102: 1, 1911.
- 9) Pillusburg, D. M. and Kulchea, G. K.: Am. J. M. Sc., 190: 169, 1953.
- 10) Mosenthal, H. O.: J. A. M. A., 105: 484, 1935.
- 11) Richardson, R.: J. Clin. Invest., 14: 389, 1953.
- 12) 鳥羽増人: 結核, 29: 86, 昭 29.
- 13) Wertman, K. F.: J. Immunol., 89: 314, 1962.
- 14) 本間日臣: 結核, 27: 1, 昭 27.
- 15) 佐藤博: 抗酸研誌, 18: 229, 昭 41.

- 16) Bayer, G. and Form, O.: *Deutsch. Med. Wshr.*, 52: 1338, 1926.
- 17) Root, H. F.: *The genito-urinarysystem*, 507, by Joslin, E. P.: *The treatment of diabetes mellitus*, Lea & Febiger, Philadelphia, 1959.
- 18) Golden, H. E.: 20) より引用.
- 19) 三上理一郎 他: *日本臨床*, 18: 1195, 昭 35.
- 20) 北本治 他: *内科*, 13: 724, 昭 39.
- 21) Scott, R. A.: *Am. Rev. Tuberc.*, 77: 990, 1964.
- 22) Cruickshank, A. H.: *J. Path. Bact.*, 67: 323, 1954.
- 23) 磯間義威: *京結紀要*, 8: 307, 昭 34.
- 24) 岡本耕造 他: *糖尿病の実験病理学*, 金原書店, 東京, 昭 36.
- 25) 中村隆 他: *糖尿病*, 2: 74, 昭 34.

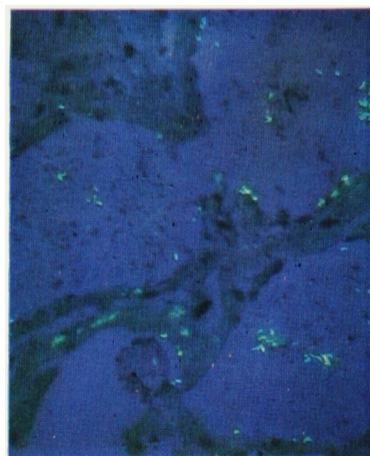
Photograph (I)



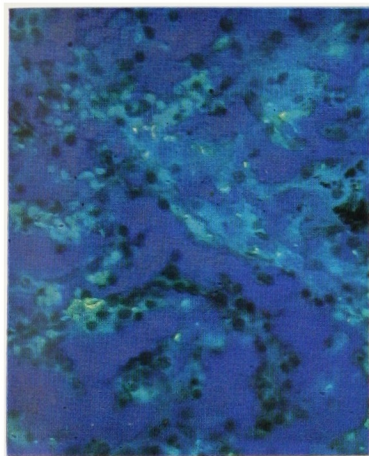
No. 1 (×320)



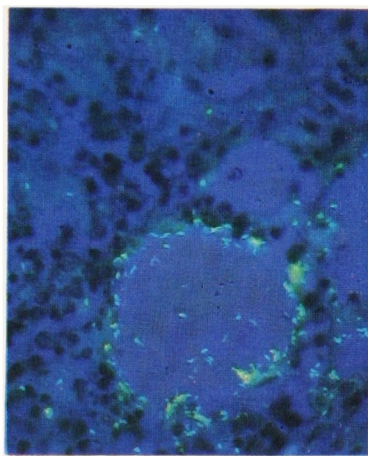
No. 2 (×320)



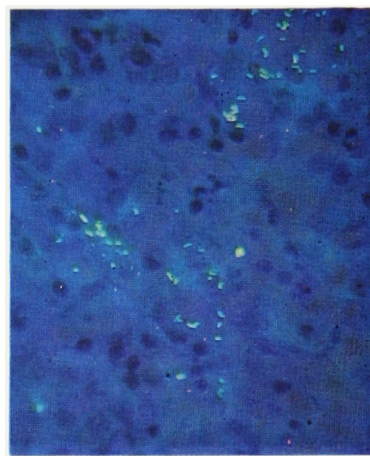
No. 3 (×320)



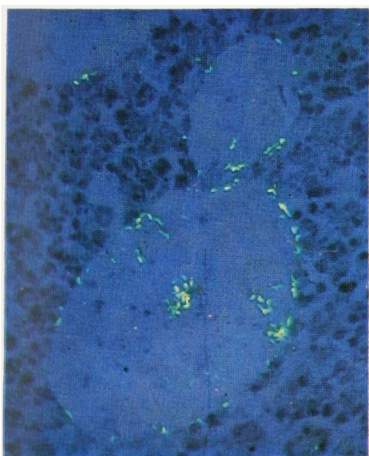
No. 4 (×320)



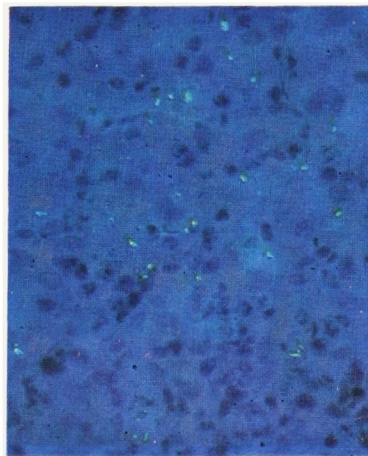
No. 5 (×320)



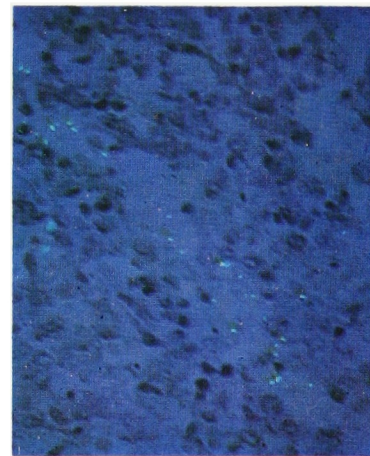
No. 6 (×320)



No. 7 (×320)



No. 8 (×320)

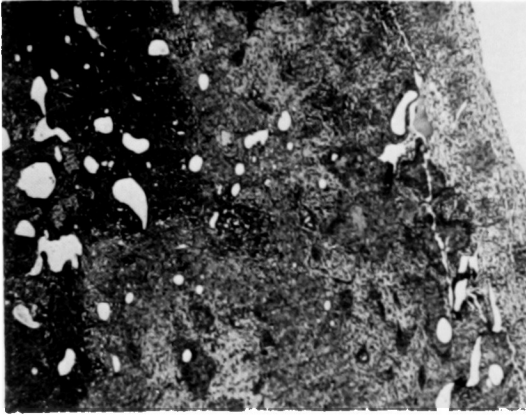


No. 9 (×320)

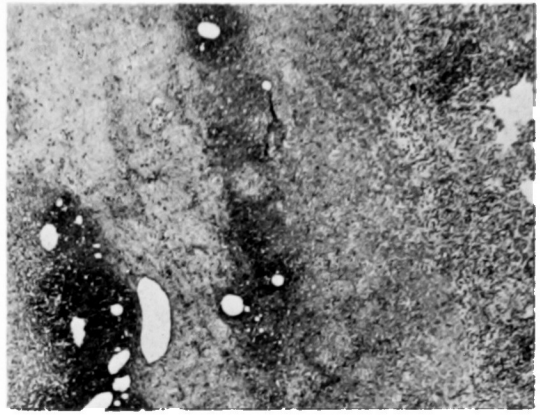
Explanation of Photographs (1)

- No. 1. Pulmonary Tuberculosis with Alloxan Diabetes (50th day)
Large number of tubercle bacilli were seen in the softening layer and also distributed in the surrounding tissue of the lesion.
- No. 2. Pulmonary Tuberculosis with Alloxan Diabetes (50th day)
The tubercle bacilli were distributed inner layer of the cavity wall and aggregated tubercle bacilli were seen in the cavity.
- No. 3. Pulmonary Tuberculosis with Alloxan Diabetes (50th day)
Large number of tubercle bacilli were seen in the micro-cavity and innermost layer of cavity wall.
- No. 4. Pulmonary Tuberculosis with Alloxan Diabetes (50th day)
The tubercle bacilli were distributed in the caseous and softening layer of cavity wall.
- No. 5. Pulmonary Tuberculosis with Alloxan Diabetes (50th day)
Large number of tubercle bacilli were distributed in aggregated state inner layer of micro-cavitary wall.
- No. 6. Pulmonary Tuberculosis with Alloxan Diabetes (60th day)
The tubercle bacilli were observed in the pulmonary necrosed substances with alloxan diabetes more than without alloxan diabetes.
- No. 7. Pulmonary Tuberculosis (50th day)
The cylindrical shapes of bacilli were observed in the cavity.
- No. 8. Pulmonary Tuberculosis (50th day)
Tubercle bacilli were distributed in the softening layer of cavity-wall.
- No. 9. Pulmonary Tuberculosis (60th day)
Chiefly the tubercle bacilli were observed in the pulmonary necrosed substances. But the few were seen as compared with pulmonary tuberculosis complicated alloxan diabetes.

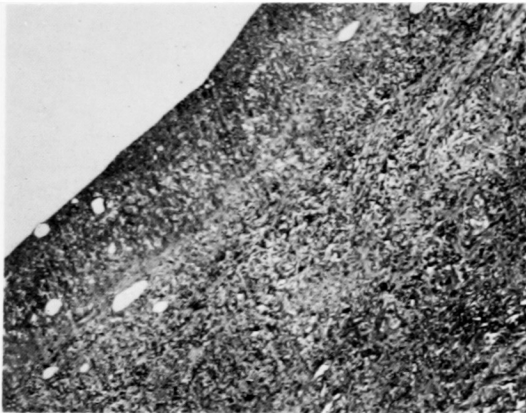
Photograph (II)



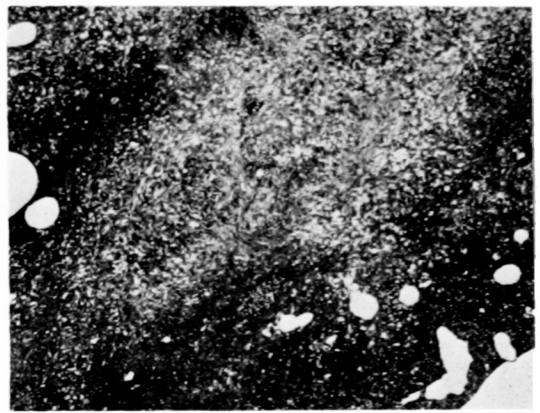
No. 10. Pulmonary Tuberculosis (10th day) (H·E· × 63)



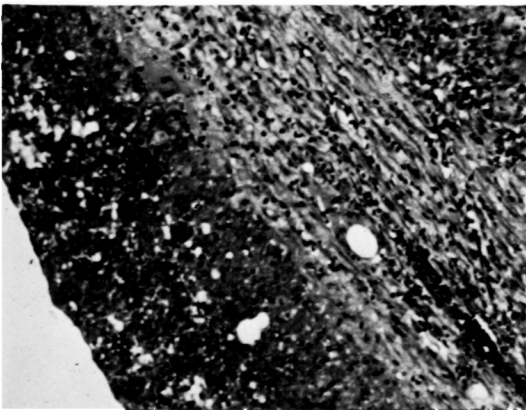
No. 11. Pulmonary Tuberculosis with Alloxan Diabetes (10th day) No remarkable difference between pulmonary tuberculosis with and without alloxan diabetes. (H·E· × 63)



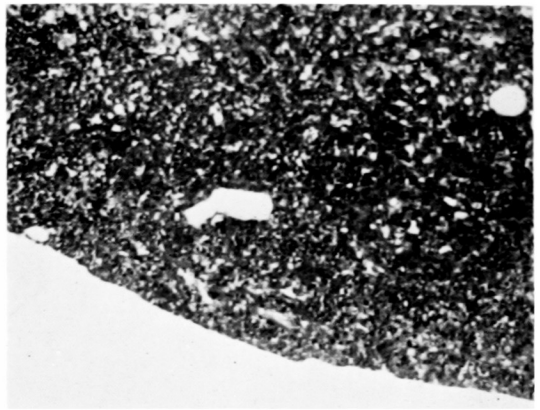
No. 12. Pulmonary Tuberculosis (20th day) Well developed granulation and fibrosis in cavity-wall (H·E· × 63)



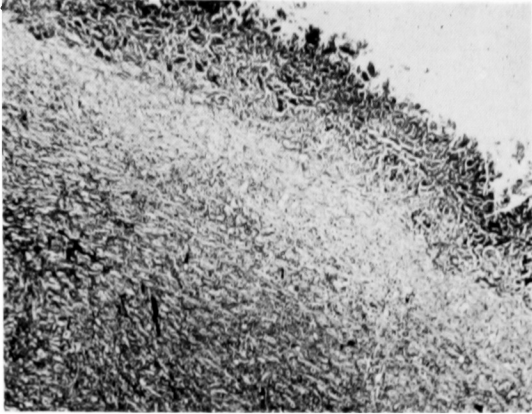
No. 13. Pulmonary Tuberculosis with Alloxan Diabetes (20th day) Poorly formed granulation tissue, remarkable exudative alteration in the cavity-wall. (H·E· × 63)



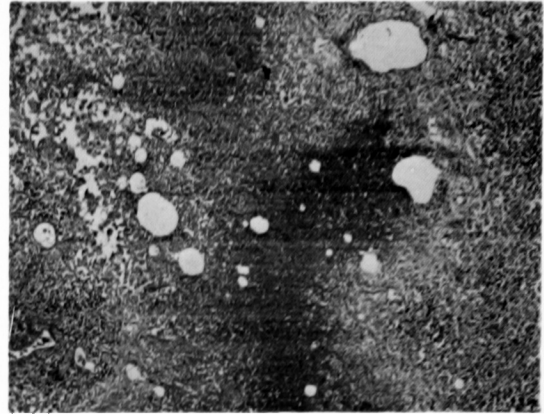
No. 14. Pulmonary Tuberculosis (20th day) (higher magnification of No. 12) (H·E· × 160)



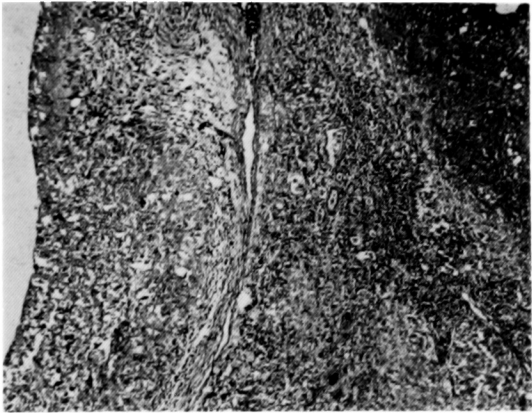
No. 15. Pulmonary Tuberculosis with Alloxan Diabetes (20th day) (higher magnification of No. 13) (H·E· × 160)



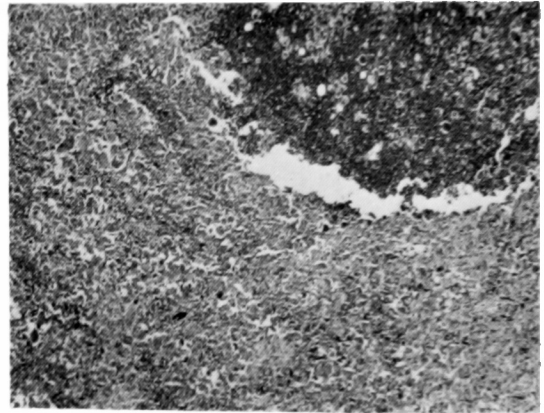
No. 16. Pulmonary Tuberculosis (40th day)
Well developed granulation,
remarkable fibrosis and hyalino-
sis. (H.E. \times 63)



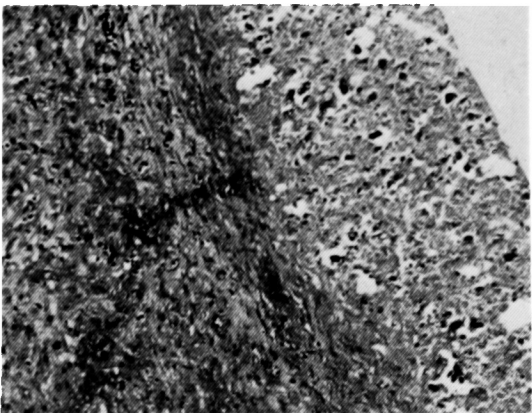
No. 17. Pulmonary Tuberculosis with
Alloxan Diabetes (40th day)
Poorly formed granulation tissue
and remarkable exudative altera-
tion in the cavity-wall. (H-
E. \times 63)



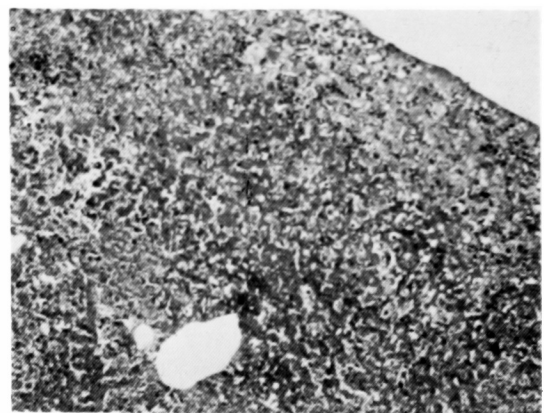
No. 18. Pulmonary Tuberculosis (60th
day)
Well developed granulation and
fibrosis in the cavity-wall. (H-
E. \times 63)



No. 19. Pulmonary Tuberculosis with
Alloxan Diabetes (60th day)
Remarkable exudative altera-
tion in the lesion. (H.E. \times 63)



No. 20. Pulmonary Tuberculosis (60th
day)
(higher magnification of No. 18)
(H.E. \times 160)



No. 21. Pulmonary Tuberculosis with
Alloxan Diabetes (60th day)
(higher magnification of No. 19)
(H.E. \times 160)